

526377

Rec'd PCT/A

03 MAR 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/022045 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/18, A61P 13/02, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011211

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 2 日 (02.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-258019 2002 年 9 月 3 日 (03.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古舘 直典 (FURUDATE, Naomichi) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP). 下山 満 (SHIMOYAMA, Mitsuru) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYPOGASTRIC AND/OR PERINEAL PAIN-RELIEVING AGENT

(54) 発明の名称: 下腹部及び／又は会陰部の疼痛改善剤

(57) Abstract: An agent for relieving chronic pelvic pain syndrome caused by urinary disorder which contains as the active ingredient tamsulosin or its pharmaceutically acceptable salt.

(57) 要約: タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤



WO 2004/022045 A1

明 細 書

下腹部及び／又は会陰部の疼痛改善剤

技術分野

本発明は、医薬、とりわけ排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤に係るものである。

背景技術

前立腺肥大症、下部尿路症等の閉塞性の排尿障害の患者には、尿道の搔痒感不快感、灼熱感等が現れることが知られている。一方、これら尿道関連の症状と異なり、下腹部・会陰部に不快感や痛みを生ずることがある。これは排尿状態の低下による膀胱の臓器負荷が、他臓器に刺激として伝わり、下腹部・会陰部、或いは背下部周辺に痛みとして現れると考えられている。最近では、このような排尿状態低下による下腹部・会陰部痛等に対し、慢性骨盤腔痛症候群という診断名が用いられている（1995年 NIH Workshop on Chronic Prostatitis／Urology, 60(1), 74-77, 2002）。

かかる排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群を改善・緩和する薬剤の報告はまだまだなく、薬剤の開発が待望されている。

発明の開示

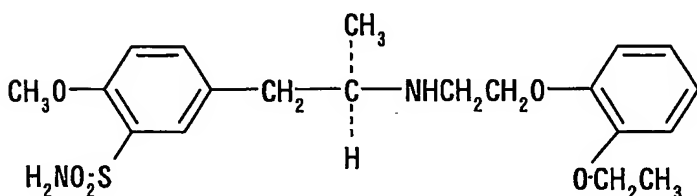
このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善に有効であることを見い出した。

即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群改善用医薬組成物に関する。また、換言すれば、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿状態低下による下腹部・会陰部痛改善用医薬組成物に関する。

また、本発明は、排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関し、また、排尿状態低下による下腹部・会陰部痛の改善剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

更に、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の治療方法に関し、また、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、排尿状態低下による下腹部・会陰部痛の治療方法に関する。

タムスロシンの化学名は (R) (−) − 5 − [2 − [[2 − (〇 − エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] − 2 − メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭 56 − 110665 号において最初に開示された。



タムスロシン又はその塩はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α_1 受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する薬剤として汎用されている。また、神経因性膀胱に伴う排出障害や下部尿路症（下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害であって、下部尿路に明らかな器質的障害或いは神経学的異常を伴わない排尿障害）に対する有効性も確認されている（WO 00 / 00187, WO 01 / 10436）。

しかし、かかる排尿障害によって生ずる下腹部・会陰部痛又は背下部痛に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが慢性骨盤腔痛症候群（排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛）の改善に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において、排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群とは、排尿障害に起因する排尿状態の低下により下腹部・会陰部、或いは背下部周辺に痛み、不快感、灼熱感、搔痒感、疼痛、熱感、鈍痛、刺激感、違和感、異常感、圧迫感、仙痛感、不安定感、失調感、痙攣感、博動感、痺れ感又は倦怠感として知覚される状態である。排尿障害には、前立腺肥大症等の尿道の器質的閉塞に伴うもの、神経因性膀胱等の排尿支配神経の異常に伴うもの、及び、下部尿路症が含まれる（1995年 NIH Workshop on Chronic Prostatitis/Urology, 60(1), 74-77, 2002）。

排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤とは、上述の諸症状を改善、緩和する薬剤である。

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭56-110665号及び特開昭62-114952号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は

常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイーン 80、トリアセチンのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

特に、特開昭 62-9 号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化化合物と単位中に重量比率で 50% 以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体を用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギット L30D-55（メタアクリル酸コポリマー LD）、オイドラギット E30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーエマルジョン）、アクアコート ECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

また、特に、消化管上部のみならず消化管下部でも良好な薬物の放出を果たす

ことにより、経口摂取後 1 2 ～ 2 4 時間程度の長時間、一定の薬物の放出を持続できる経口持続吸収型徐放製剤も好ましい。

例えば、WO 9 4 / 0 6 4 1 4 に開示された経口持続吸収型徐放製剤は、消化管上部に滞留中に、製剤内部まで水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で消化管下部へ移行させることにより、水分の少ない結腸においても薬物を放出できる。具体的には、(1) 薬物と、(2) 製剤全体に対し 5 乃至 8 0 重量%以上の、1 g を溶解する水の量が 5 m l 以下の溶解性を示す製剤内部に水を浸入させるための添加剤、及び (3) 1 錠あたり 7 0 m g 以上で、製剤全体に対し 1 0 乃至 9 5 重量%の、平均分子量が 2 0 0 万以上または 1 % 水溶液 2 5 ℃ の粘度が 1 0 0 0 c p s 以上のハイドロゲルを形成する高分子物質とを配合してなるゲル化率 7 0 % 以上 1 0 0 % 未満のハイドロゲル徐放性錠剤である。製剤内部に水を浸入させるための添加剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、D-ソルビトール、キシリトール、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、β-アラニン、塩酸リジン、メグルミン等が用いられ、ハイドロゲルを形成する高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等が用いられる。更に、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドを用いる場合には、WO 0 1 / 1 0 4 6 6 に開示されたように、黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄の添加によって光安定化を達成することができる。

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。後述の試験例の結果を考慮すれば、塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人 1 人当たり有効成分約 0 . 1 乃至 2 . 0 m g / 日、最も好ましくは 0 . 2 5 乃至 1 . 5 m g / 日であり、これを 1 日 1 回食後に経口投与される。

尚、本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、コリン作動薬、

抗コリン薬、その他の中枢神経系薬と同時にまたは時間をおいて併用することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例 1

塩酸タムスロシン 5 g と結晶セルロース 470 g とを充分混合し、これにオイドラギット L 30 D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1 ~ 1.5 mm であり、大部分は 0.2 ~ 1.0 mm であった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

実施例 2 ~ 6

実施例 1 と同様にして以下の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

| 実施例 番号 | 塩酸タムスロシン (g) | 結晶セルロース (g) | オイドラギット L 30 D-55 (g) (固形成分) |
|-----------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| 2 | 5 | 445 | 166.6 (50) |
| 3 | 5 | 395 | 333.3 (100) |
| 4 | 5 | 482.5 | 41.7 (12.5) |
| 5 | 2.5 | 472.5 | 83.3 (25) |
| 6 | 1.25 | 473.75 | 83.3 (25) |

実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギット L 30 D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1 ~ 1.5 mm であり、大部分は 0.2 ~ 1.0 mm であった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。（1カプセル中塩酸タムスロシン0.2mg含有）。

実施例 8～10

実施例 7 と同様にして以下の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

| 実施例 番号 | 塩酸 タムスロシン (g) | 結晶 セルロース (g) | ステアリン酸 マグネシウム (g) | オイドラギット L30D-55 (g) (固形分) |
|-----------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 8 | 5 | 460 | 10 | 83.3 (25) |
| 9 | 5 | 445 | 25 | 83.3 (25) |
| 10 | 2.5 | 462.5 | 10 | 83.3 (25) |

実施例 11

硬化ヒマシ油80gを溶融し、これに塩酸タムスロシン10gと低置換度ヒドロキシピロピルセルロース30gとを分散させ、これをスプレーコンジューリングにより粉粒化する。得られた粉粒物60gと結晶セルロース440gとを充分混合し、これに水500gを加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

実施例 12

| | |
|--------------------------------|----------|
| 塩酸タムスロシン | 0.2 (mg) |
| D-ソルビトール | 17.8 |
| ポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR N-60K) | 180 |
| 滑沢剤 | 2 |

塩酸タムスロシン、D-ソルビトール及びポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR N-60K) をエタノールを用いて湿式造粒し、乾燥した。乾燥品に滑沢剤を加え、混合し、打錠し、直径8mm、一錠重量200mgの経口持続吸収型徐放製剤を得た。

実施例 1 3

実施例 1 2 と同様にして以下の処方を経口持続吸収型徐放製剤を製造した。

| | 0. 2 5 m g 錠 | 0. 5 m g 錠 | 1. 0 m g 錠 |
|---------------------------------|--------------|------------|------------|
| 塩酸タムスロシン | 0. 2 5 m g | 0. 5 m g | 1. 0 m g |
| ポリエチレングリコール 8000 | 4 0 | 4 0 | 4 0 |
| ポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR 303) | 2 0 0 | 2 0 0 | 2 0 0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1. 2 | 1. 2 | 1. 2 |

試験例 1 下部尿路症患者に対する臨床試験（1 2 週試験）

下部尿路症患者を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：下部尿路に明らかな器質的あるいは神経学的異常を伴わない排尿障害と診断された患者 1 8 名

治験薬剤と投与方法：4 週迄は塩酸タムスロシン 0. 2 m g を含有するカプセル剤を 1 日 1 回 1 カプセルを朝食後に経口投与した。4 週時に下記の表を参考にして 4 週以降の用量を設定し、その用量を 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。

< 4 週以降の用量の目安 >

| 副作用 | 4 週時の自覚症状トータルスコア変化率 | 4 週以降の用量 |
|-----|---------------------------------|--------------|
| あり | 不問 | 0. 2 m g / 日 |
| なし | 自覚症状トータルスコア変化率 $\leq -25. 0 \%$ | |
| | 自覚症状トータルスコア変化率 $\geq -24. 9 \%$ | 0. 4 m g / 日 |

試験期間：1 2 週間

観察項目：

(1) 自覚症状トータルスコア

以下の事項について患者に問診を行い、トータルスコアを得た。

① 残尿感

「排尿後に尿がまだ残っている感じがありますか？」

0：残尿感はない、1：残尿感はあまりない、2：ときどき残尿感がある、3：2 回に 1 回ぐらい残尿感がある、4：しばしば残尿感がある、5：いつも残尿感がある

② 2 時間以内の排尿

「排尿後2時間以内にもう一度行かねばならないことがありますか？」

0：ない、1：あまりない、2：ときどきある、3：2回に1回ぐらいある、4：しばしばある、5：いつもある

③尿線の途絶

「排尿途中で尿が途切れることがありますか？」

0：途切れることはない、1：途切れることはあまりない、2：ときどき途切れることがある、3：2回に1回ぐらいは途切れる、4：しばしば途切れる、5：いつも途切れる

④尿意切迫感

「排尿をがまんするのがつらいことがありますか？」

0：ない、1：あまりない、2：ときどきある、3：2回に1回ぐらいある、4：しばしばある、5：いつもある

⑤尿線の勢い

「尿の勢いが弱いことがありますか？」

0：残尿感はない、1：残尿感はある、2：ときどき残尿感がある、3：2回に1回ぐらい残尿感がある、4：しばしば残尿感がある、5：いつも残尿感がある

⑥排尿時のいきみ

「排尿時にいきむ必要がありますか？」

0：いきみはない、1：いきむことはあまりない、2：ときどき息むことがある、3：2回に1回ぐらいはいきみが必要である、4：しばしばいきみが必要である、5：いつもいきみが必要である

⑦夜間排尿回数

「夜、床に就いてから朝起きるまでの間に何回排尿に起きましたか？」

0：0回、1：1回、2：2回、3：3回、4：4回、5：5回以上

(2) 痛み

投与前、投与4週後及び12週後に以下の痛みスコアを評価した。

① 下腹部・会陰部痛

「下腹部・会陰部の痛みはどの程度ですか？」

0：痛みはない、1：少々痛い、2：痛い、3：かなり痛い、4：非常に痛い

② 背下部痛

「腰の上部の痛みはどの程度ですか？」

0：痛みはない、1：少々痛い、2：痛い、3：かなり痛い、4：非常に痛い

18名の患者の内、投与前に下腹部・会陰部の痛み症状を訴えたのは7名の患者であり、いずれもスコア1（少々痛い）であった。投与4週後及び12週後の評価では、6名がスコア0（痛みはない）に改善され、残り1名のみがスコア1（少々痛い）のままであった。

また、投与前に背下部の痛み症状を訴えたのは1名の患者であり、スコア1（少々痛い）であったが、投与4週後及び12週後の評価では、スコア0（痛みはない）に改善された。

以上の結果から、塩酸タムスロシンは排尿障害の患者の下腹部・会陰部痛或いは背下部痛の改善に有効であることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明によれば、臨床において有効な排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤を提供できる。

請 求 の 範 囲

1. タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群改善用医薬組成物。
2. タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛改善用医薬組成物。
3. 塩酸タムスロシンを含有する請求項 1 記載の排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群改善用医薬組成物。
4. 排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群改善剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用。
5. 排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛改善剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用。
6. タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の治療方法。
7. タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/18, A61P13/02, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/18, A61P13/02, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | ISHIGOOKA, M., "Spinal substance P immuno reactivity is enhanced by acute chemical stimulation of the rat prostate." UROLOGY, (2002 January), Vol.59, No.1, pages 139 to 144 | 1-5 |
| X | PROPERT, K.J., "Design of a multicenter randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome." UROLOGY, (2002 June), Vol.59, No.6, pages 870 to 876 | 1-5 |
| X | DEMYTTENAERE, K., "Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin." EUROPEAN NEURO PSYCHOPHARMACOLOGY, (2002 August), Vol.12, No.4, pages 337 to 341 | 1-5 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search 17 November, 2003 (17.11.03) | Date of mailing of the international search report 09 December, 2003 (09.12.03) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11211

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | ABRAMS, P., "A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective α_1 -adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia)" British Journal of Urology, (1997), Vol.80, No.4, pages 587 to 596 | 1-5 |
| X | JP 2001-288115 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 October, 2001 (16.10.01), & WO 02/62390 A1 & EP 1358889 A1 | 1-5 |
| X | EP 1203582 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 May, 2002 (08.05.02), & WO 01/10436 A1 & JP 2001-114679 A & BR 2000009327 A | 1-5 |
| X | EP 1088551 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 04 April, 2001 (04.04.01), & WO 00/00187 A1 & JP 2000-080032 A & AU 9943921 A & CA 2336151 A | 1-5 |
| A | KUNISHIMA, Y., "National institutes of health chronic prostatitis symptom index for Japanese men", UROLOGY, (2002 July), Vol.60, No.1, pages 74 to 77 | 1-5 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11211

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6, 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6, 7 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/18, A61P13/02, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/18, A61P13/02, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X | ISHIGOOKA, M., "Spinal substance P immunoreactivity is enhanced by acute chemical stimulation of the rat prostate." UROLOGY, (2002 Jan), VOL. 59, NO. 1, pp.139-144 | 1-5 |
| X | PROPERT, K. J., "Design of a multicenter randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome." UROLOGY, (2002 Jun), VOL. 59, NO. 6, pp.870-876 | 1-5 |
| X | DEMYTTENAERE, K., "Painful ejaculation and urinary hesitancy in as sociation with antidepressant therapy: relief with tamsulosin." EU | 1-5 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | ROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (2002 Aug), VOL. 12, NO. 4, pp. 337-341 | |
| X | ABRAMS, P., "A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia)" British Journal of Urology, (1997), VOL. 80, NO. 4, pp. 587-596 | 1-5 |
| X | JP 2001-288115 A (山之内製薬株式会社) 2001.10.16 & WO 02/62390 A1 & EP 1358889 A1 | 1-5 |
| X | EP 1203582 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.05.08 & WO 01/10436 A1 & JP 2001-114679 A & BR 2000009327 A | 1-5 |
| X | EP 1088551 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.04.04 & WO 00/00187 A1 & JP 2000-080032 A & AU 9943921 A & CA 2336151 A | 1-5 |
| A | KUNISHIMA, Y., "National institutes of health chronic prostatitis symptom index for Japanese men" UROLOGY, (2002 July), VOL. 60, NO. 1, pp. 74-77 | 1-5 |

